

⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 3836862 A1**

⑲ Aktenzeichen: P 38 36 862.5
⑳ Anmeldetag: 27. 10. 88
㉑ Offenlegungstag: 3. 5. 90

⑤ Int. Cl. ⁵:
A61 K 31/565
// C07J 1/00
(A61K 31/585, 31:23)

DE 3836862 A1

⑦ Anmelder:
Schering AG, 1000 Berlin und 4709 Bergkamen, DE

⑦ Erfinder:
Günther, Clemens; Täuber, Ulrich, Dr.;
Schmidt-Gollwitzer, Karin, Dr.; Riedl, Jutta, Dr.;
Tack, Johannes Wilhelm, Dr., 1000 Berlin, DE

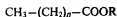
⑤④ **Mittel zur transdermalen Applikation von Steroidhormonen**

Es wird ein Mittel zur transdermalen Applikation von Steroidhormonen beschrieben, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß das Steroidhormon in einem Fettsäureester der allgemeinen Formel
 $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{-COOR}$
worin
n eine Zahl von 8 bis 18 und
R einen Alkylrest mit maximal 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
gelöst enthält.

DE 3836862 A1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Mittel zur transdermalen Applikation von Steroidhormonen, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß es das Steroidhormon in einem Fettsäureester der allgemeinen Formel



worin

n eine Zahl von 8 bis 18 und

R einen Alkylrest mit maximal 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, gelöst enthält.

Transdermal zu applizierende Arzneimittel haben bekanntlich den Vorzug, daß sie über einen längeren Zeitraum hin, eine gleichmäßigere Freisetzung des Wirkstoffs ermöglichen, als dies in der Regel bei anders — wie zum Beispiel oral — zu applizierenden Mitteln möglich ist. Für in Wasser schwer lösliche Arzneimittelwirkstoffe — wie zum Beispiel Steroidhormone — ist es aber recht problematisch, transdermale Systeme zu erstellen, die eine zur Therapie ausreichende Penetration des Wirkstoffs durch die Haut gewährleisten.

Es wurde nun gefunden, daß es mit Hilfe des erfindungsgemäßen Mittels überraschenderweise möglich ist, eine wesentlich höhere Penetrationsgeschwindigkeit der Steroidhormone durch die Haut zu erzielen, als dies bei den bekannten Steroidhormone enthaltenden transdermal zu applizierenden Mitteln möglich ist.

Geeignete Steroidhormone für das erfindungsgemäße Mittel sind pharmakologisch wirksame Steroide, die als Arzneimittelwirkstoffe Anwendung finden. Solche Steroidhormone insbesondere östrogen, gestagen-, androgen- oder anabolwirksame Steroide oder Kombinationen derselben. Solche Steroide sind beispielsweise die Östrogen Estradiol sowie Estriol und deren Ester, wie das Valerat, Benzoat oder Undecylat, das Östrogen Ethinylestradiol, die Gestagene Norethisteronacetat, Levonorgestrel, Chlormadinonacetat, Cypoteronacetat, Desorgestrel oder Gestoden, das Androgen Testosteron oder dessen Ester (Propionat Undecylat etc.) und die Anabola Methandrosteron oder Nandrolon und dessen Ester.

Fettsäureester, die sich für das erfindungsgemäße Mittel eignen, sind beispielsweise solche der Laurinsäure, Myristinsäure, Stearinsäure und Palmitinsäure, wie zum Beispiel die Methylester, Ethylester, Propylester, Isopropylester, Butylester, sec-Butylester, Isobutylester dieser Säuren.

Besonders bevorzugte Ester sind solche der Myristinsäure, wie deren Methylester und insbesondere deren Isopropylester. Es bedarf keiner näheren Erläuterung, daß auch Gemische dieser Fettsäureester für das erfindungsgemäße Mittel geeignet sind.

Die Konzentration, in welcher das Steroidhormon oder die Steroidhormone optimalerweise in dem Fettsäureester gelöst werden, ist naturgemäß von der Art des verwendeten Wirkstoffs und der angestrebten Einzeldosis abhängig, sie muß im Einzelfalle mittels der dem Fachmann geläufigen Vorversuche, wie zum Beispiel der Bestimmung der erreichbaren Blutplasmakonzentrationen an Wirkstoff bei ausgewählten erfindungsgemäßen Mitteln, ermittelt werden. Im allgemeinen werden Wirkstoffkonzentrationen von 0,2 bis 20 Gewichtsprozent im erfindungsgemäßen Mittel ausreichend sein, wobei selbstverständlich maximal die Sättigungskonzentration des Wirkstoffs im Mittel vorhanden sein kann.

Die Bestimmung des Ausmaßes der Geschwindigkeit der percutanen Resorption durch die erfindungsgemäßen Mittel kann beispielsweise mittels radioaktiv markierter Steroidhormone erfolgen.

Frisch bereitete, von subcutanem Fett befreite Haut vom Abdomen haarloser Mäuse wird in eine Franz Diffusionszelle eingespannt, die als Auffangflüssigkeit isotonisches Propylenglycol (MG 400) oder Phosphat-Puffer vom PH 7 enthält. Dann gibt man 2 µl Testlösung auf die Haut und ermittelt nach 24, 48 und 72 Stunden mittels Flüssigkeits-Scintillationszählung den Gehalt der in die Auffangflüssigkeit gelangten Steroidhormone.

Gestetet wurden:

A: eine 10 gewichtsprozentige Lösung von Estradiol in Isopropylmyristat

B: eine 10 gewichtsprozentige Lösung von Estradiol in Propylenglycol

C: eine 2 gewichtsprozentige Lösung von Gestoden in Isopropylmyristat

D: eine 2 gewichtsprozentige Lösung von Gestoden in Propylenglycol

Die nachfolgende Tabelle zeigt die in diesen Versuchen erhaltenen Ergebnisse:

Tabelle

Penetrationsfluß in ng Steroid pro cm² Hautoberfläche und Stunde

Zeitintervall	Versuch A	Versuch B	Versuch C	Versuch D
00—24 h	594 ± 24	490 ± 135	546 ± 10	209 ± 63
24—48 h	429 ± 39	139 ± 23	379 ± 14	62 ± 26
48—72 h	337 ± 39	114 ± 17	287 ± 15	59 ± 29

Aus diesen Ergebnissen ist ersichtlich, daß mit Hilfe des erfindungsgemäßen Mittels der Penetrationsfluß der Steroidhormone durch die Haut erheblich gesteigert werden kann.

Zur Herstellung pharmazeutischer Präparate können die erfindungsgemäßen Lösungen mit den üblichen

Hilfsstoffen, wie Bakterizide oder Duftstoffe versetzt und nach Sterilfiltration in übliche Dosierbehältnisse abgefüllt werden. Andererseits ist es aber auch möglich, diese Lösungen nach Zugabe von Emulgatoren mit einer wäßrigen Phase zu emulgieren und so Lotionen, Cremes oder Salben herzustellen. Weiter kann man unter Zugabe von Treibgas Sprays herstellen, die zu den üblichen Dosierbehältnissen abgefüllt werden können. Zu erwähnen ist ferner, daß die erfindungsgemäßen Lösungen beispielsweise mittels Siliconelastomeren zu wirkstoffhaltigen Pflastern oder Bandagen verarbeitet werden können (DE-A 31 31 610, UP-A 39 96 934 und US-A 43 36 243).

Die medizinische Indikation der erfindungsgemäßen Mittel ist die gleiche, wie die der vorbekannten pharmazeutischen Präparate, die die gleichen Steroidhormone als Wirkstoff enthalten.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele dienen zur näheren Erläuterung des erfindungsgemäßen Mittels.

Beispiel 1

100,00 g Estradiol werden in 1000 g Isopropylmyristat gelöst, sterilfiltriert und unter sterilen Bedingungen in Arzneiflaschen à 5 ml abgefüllt.

Das Mittel kann zur Behandlung von klimakterischen Ausfallerscheinungen verwendet werden.

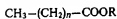
Beispiel 2

20,00 g Gestoden werden in 1000 g Isopropylmyristat gelöst, sterilfiltriert und unter sterilen Bedingungen in Arzneiflaschen à 5 ml abgefüllt.

Das Mittel kann zur monohormonalen Konzeptionsverhütung angewendet werden.

Patentanspruch

Mittel zur transdermalen Applikation von Steroidhormonen, dadurch gekennzeichnet, daß es das Steroidhormon in einem Fettsäureester der allgemeinen Formel



worin

n eine Zahl von 8 bis 18 und

R einen Alkylrest mit maximal 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, gelöst enthält.

— Leerseite —